

4.ročník - Genetika

Genetika člověka

(7)

Zvláštnosti studia genetiky člověka

- ❖ jedna sada chromozomů člověka nese 39 000 genových lokusů
 - ❖ průměrně je jeden gen tvořen 27 000 páry bází
 - ❖ 35% genomu tvoří opakující se sekvence
 - ❖ **většina DNA nemá genovou funkci**
-
- nelze provádět experimenty a selekci
 - malé množství potomků
 - dlouhá generační doba (lze sledovat jen 4 generace)
 - polygenní systém genomu člověka (jen asi 900 znaků je monogenních)
 - minulé generace často kříženy jen v určité populaci (národ, společenská vrstva, náboženské vyznání...)
 - současné generace naopak migrují na extrémní vzdálenosti (kontinenty)
 - fenotyp je extrémně ovlivněn vnějším prostředím (sociální podmínky)

Metody studia genetiky člověka:

- 1) Molekulárně genetické metody
- 2) Cytogenetické metody (studium karyotypu)
- 3) Vyšetření lidského fenotypu
- 4) Genealogická metoda (rodokmenová)
- 5) Gemellilogická metoda (zkoumání dvojčat)
- 6) Výzkum populací

Cytogenetické metody

- Vyšetřením karyotypu je možné zjistit odchylky v počtu a struktuře chromozomů
- Amniocentéza – odběrem kožních buněk plodu z plodové vody lze vyšetřit karyotyp plodu – určit vrozené dědičné choroby, mutace chromozomové i genomové

Molekulárně genetické metody

- studium jaderné DNA izolované z **lymfocytů periferní krve** pomnožené v kultuře
- pomocí genové sondy lze nalézt konkrétní geny - hybridizační metody
 - ISH (přímo v biologickém materiálu)
 - FISH (sonda označena fluorescenčním barvivem)
 - mFISH (multifluorescenční in situ hybridizace)

Dědičné dispozice a choroby

Onemocnění vznikají na základě:

a) **vrozené dispozice** (náchylnosti)

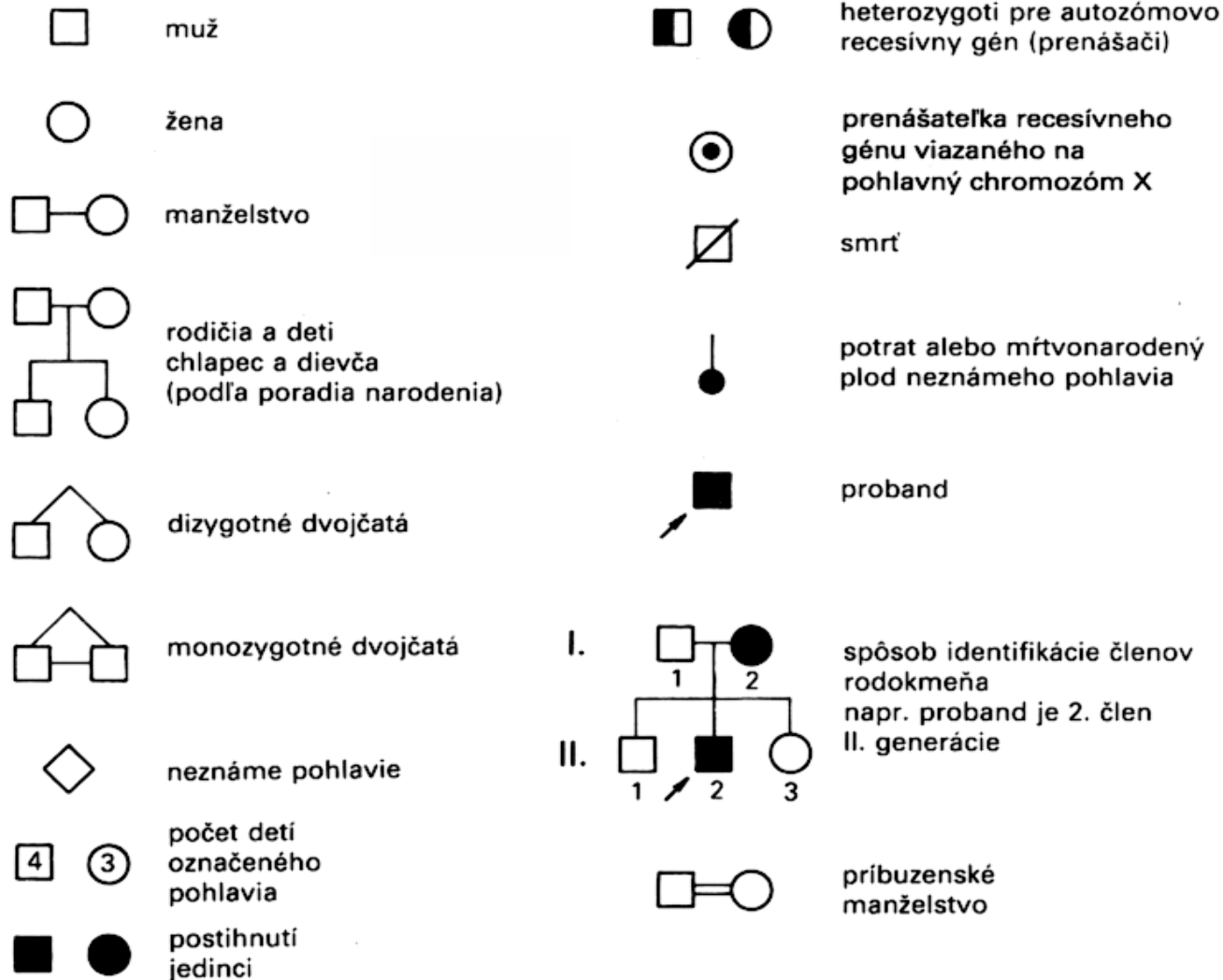
- ✓ vznikají současným působením genetické dispozice a vnějších vlivů
- ✓ je možné jim předcházet (tím, že omezíme vliv vnějšího činitele)
- ✓ vyskytují se v rodinách
- ✓ alergie, neurózy

b) **genetické mutace** (vlastní dědičné choroby) – zatím 7000 chorob

- ✓ nejčastěji neschopnost syntetizovat určitou látku

Metoda rodokmenová

➤ Sestavení rodokmenu několika generací pomocí mezinárodních symbolů:

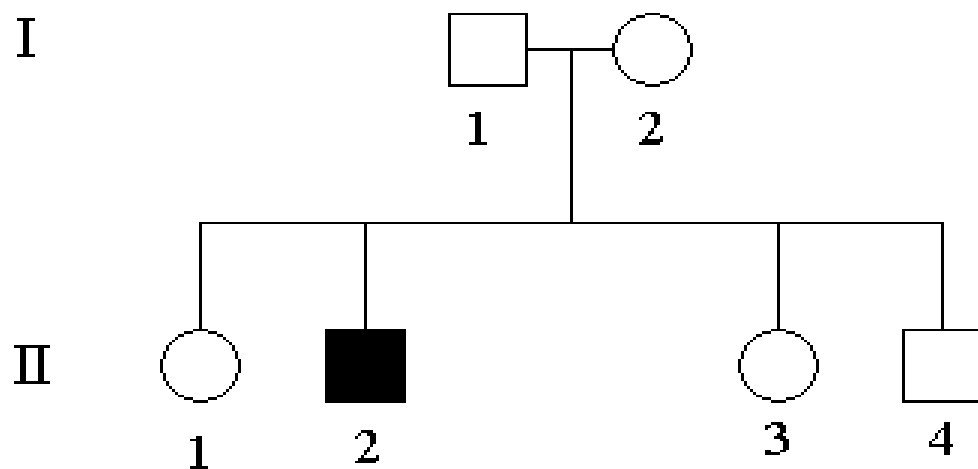


Nakreslete genealogické schéma této rodiny:

Rodiče (otec 45 let, matka 39 let) mají 4 děti (dcera 15, syn 13, dcera 7, syn 4).
Starší ze synů je postižen dědičnou chorobou, zbytek rodiny je zdravý.

Řešení:

Při sestavení rodokmenu použijeme standardních značek. Nezapomeneme, že jedince v jedné generaci (pokud možno) řadíme podle věku a to zleva doprava, od nejstaršího k nejmladšímu. Jedince rovněž příslušným způsobem očíslováme. Do legendy můžeme ke každému jedinci uvést věk, případně další podrobnosti.



Ve stejné rodině určete riziko, že další narozené dítě těchto rodičů bude opět trpět dědičnou chorobou, pokud ona dědičná choroba (kterou trpí syn II/2) je:

a) Hemofilie b) Fenylketonurie

Od kterého z rodičů pochází mutovaná alela?

Výsledek:

Hemofilie - 25% pravděpodobnost narození postiženého dítěte (50% pro chlapce, 0% pro děvče); mutovaná alela pochází od matky.

Fenylketonurie - 25% pravděpodobnost narození postiženého dítěte; mutovaná alela pochází od obou rodičů.

Řešení:

V prvním případě (hemofilie) jde o gonozomálně recesivně dědičnou chorobu (X - vázanou). Jelikož syn II/2 je postižen, jeho X chromozom musí nést mutovanou alelu. Otec (I/1) je zdravý, proto jeho X chromozom musí nést zdravou alelu. Z toho plyne, že X chromozom s mutovanou alelou musí pocházet od matky (I/2). Jelikož matka sama je zdravá, nese mutovanou alelu pouze jeden z dvojice jejích X chromozomů.

Matka tedy s 50% pravděpodobností předá každému dítěti X chromozom s mutovanou alelou. Pokud bude toto dítě chlapec, bude postižen. Pokud bude toto dítě děvče, bude přenašečkou, avšak bude hemofilii dále přenášet. Jelikož pravděpodobnost narození chlapce je rovněž 50% - je pravděpodobnost narození postiženého dítěte $0,5 \cdot 0,5 = 0,25 = 25\%$.

V případě druhém (fenylketonurie) jde o autozomálně recesivně dědičnou chorobu. Postižený syn (II/2) má obě alely mutovány. Jedna z nich pochází od matky a druhá od otce. Oba rodiče jsou tudíž přenašeči - heterozygoti (sami jsou zdraví). Každé dítě bude s 25% pravděpodobností zdravé, s 25% pravděpodobností postižené a s 50% pravděpodobností půjde o přenašeče.

Na **autozomální** dominantní dědičnost lze usuzovat z těchto projevů:

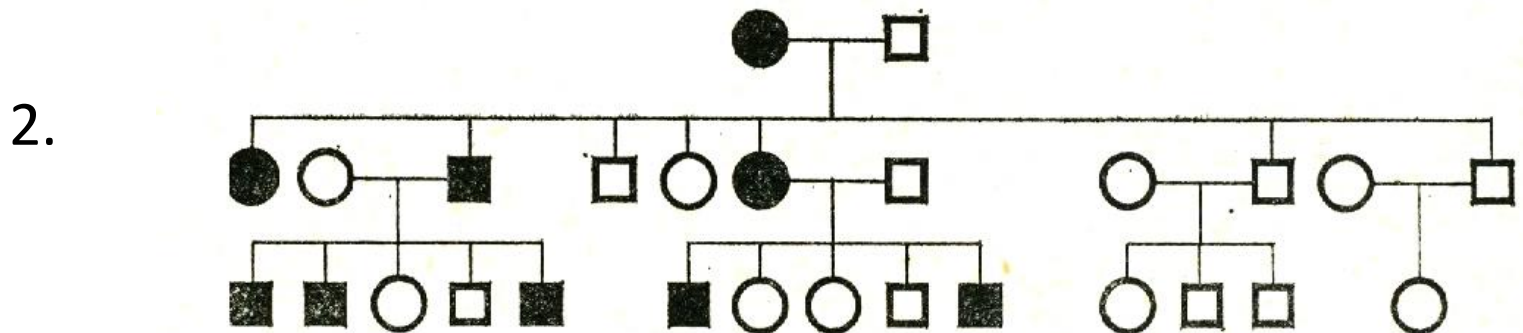
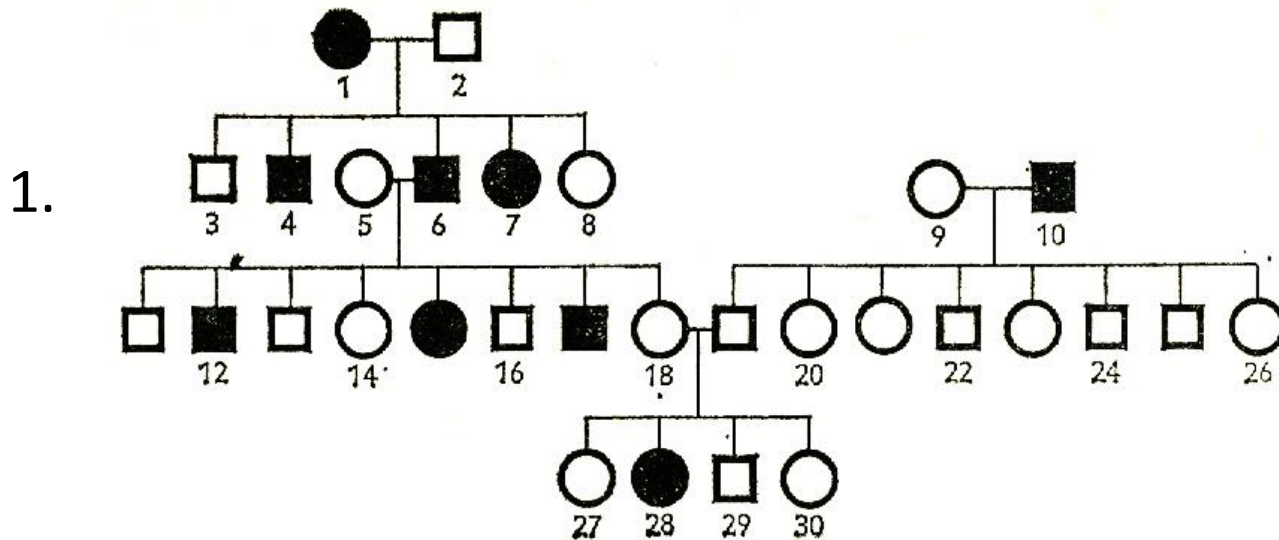
- znak se vyskytuje v souvislém generačním sledu = v předchozích generacích
- je-li jeden rodič heterozygotem, je výskyt mezi dětmi 50%
- je-li homozygotem, je výskyt 100%
(letální alely jsou z populace rychle vyřazeny smrtí nositele)
- jsou-li oba rodiče heterozygoti, je výskyt 75%

Na **autozomální** recesivní dědičnost lze usuzovat z těchto projevů:

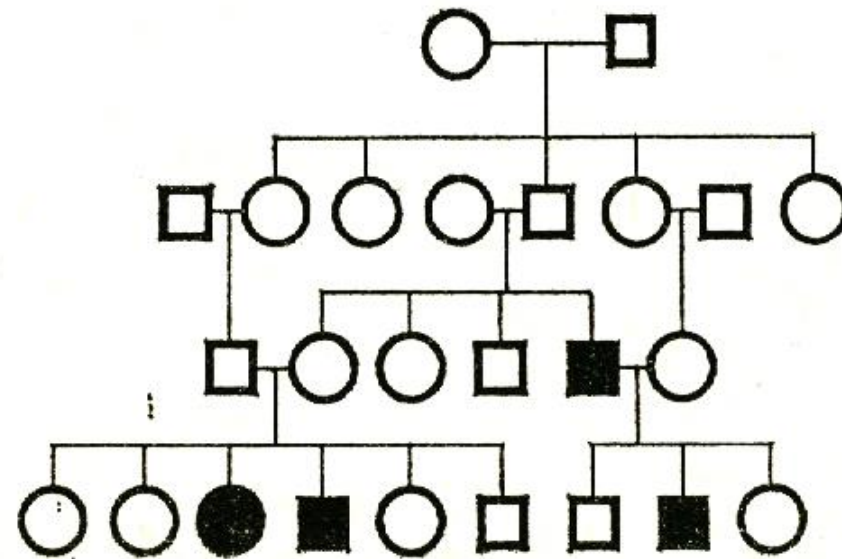
- výskyt nemá souvislý generační sled
- výskyt je sporadický
- je-li jeden rodič nositelem znaku (homozygot recesivní), pak:
druhý heterozygot → 50% dětí nese znak (homozygot recesivní)
druhý homozygot dominantní → 100% heterozygoti (přenašeči)

Rodokmeny k procvičení (monohybridismus):

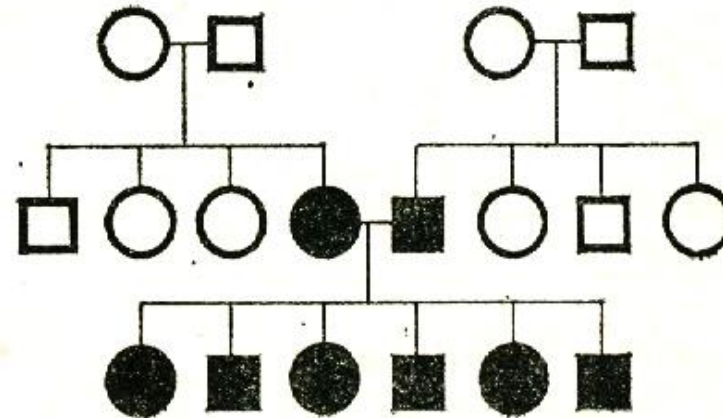
Z rodokmenů zjistěte, o jaký typ dědičnosti se jedná..., tedy zda jde o znak určený alelou dominantní nebo recesivní a zda je alela umístěna na autozomu či gonozomu. U všech rodičů запиšte sestavu alel (písmeno zvolte libovolně)



3.



4.



Výzkum dvojčat (gemellilogická metoda)

Dvojčata:

- a) **dizygotická** (opložena 2 současně dozrálá vajíčka – mají odlišnou genetickou výbavu). Frekvence dvouvaječných dvojčat stoupá s věkem matky. Mají průměrně 50% alel shodných
- b) **monozygotická** (oploženo 1 vajíčko, které se po prvním rýhování zygoty rozdělí na samostatné blastomery a vyvíjejí se samostatně = mají shodnou genetickou výbavu). Jen u 4% jde o rozdělení zárodečného terčíku.

Neznamená to však stejný fenotyp – sledování odlišností umožňuje určení míry vlivu dědičnosti a vlivu prostředí. Umožňují zjištění podílu dědivosti lidských znaků (heritability).

Výzkum populací:

- Platnost podmínek genetiky populací (panmiktické populace)
- Porušení podmínek příbuzenskými sňatky a incesty a sňatky uvnitř kast = zvýšení výskytu homozygotů v populaci (Indie, arabské země – až 30%)

Vlastní dědičné choroby

1) Autozomální

a) recesivní – fenylketonurie, cystická fibróza, galaktosemie, srpkovitá anemie

b) dominantní – Huntingtonova choroba, syndaktylie, polydaktylie, brachydaktylie, arachnodaktylie

autozomální genomové choroby – syndrom kočičího křiku, Downův syndrom (mongolismus), Edwardsův syndrom

b) Gonozomální

a) recesivní – hemofilie, Daltonismus, svalová dystrofie

b) gonozomální genomové choroby – Turnerův syndrom (X0), Klinefelterův syndrom (XXY), superžena (XXX – XXXXX), supermuž (XYY)

??? Zjistěte základní informace o těchto chorobách ???

Dědičnost polygeních znaků (genů malého účinku)

- tělesná výška, hmotnost, barva kůže, krevní tlak, tepová frekvence, biochemické hladiny enzymů...
- predispozice k chorobám: vady srdce, rozštěpové vady dutiny ústní i míchy, ateroskleróza, cukrovka, autoimunitní choroby (reumatoidní artritida), alergie (senná rýma, ekzémy, průduškové astma)...
- mají-li oba rodiče znak vyvinut v silné míře, zdědí potomci pravděpodobně méně alel, které sílu znaku zvyšují = **filiální regrese**
- **Vliv prostředí je možno regulovat** - vhodný rodinný ochranný režim (optimální životní režim, životospráva, jídelníček, pohybový režim...)

Vrozené vývojové vady

- defekty orgánů, které **vznikly během prenatálního vývoje**
- postihují asi 3% novorozenců
- příčinou je mutace nebo vnější vlivy

MUTAGENNÍ ČINITELE:

- 1) **Chemické** = léčiva (antibiotika, antiepileptika, cytostatika)
alkohol, drogy, těžké kovy
- 2) **Fyzikální** = záření radioaktivní – zlomy chromozomů, RTG – vliv na NS
vysoká teplota
- 3) **Biologické** = toxoplazmóza, zarděnky, syfilis, AIDS, herpes viry,
cukrovka matky, fenylketonurie matky

Eugenika

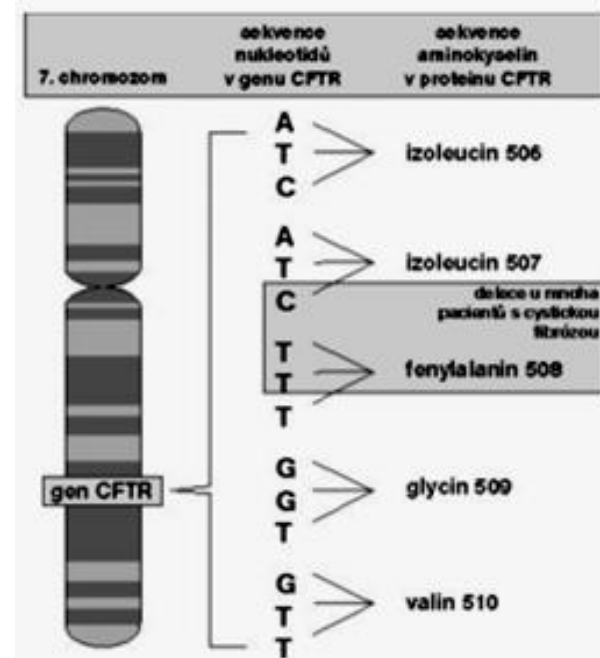
- opatření ke snížení výskytu dětí s dědičně vázaným onemocněním
- vyhledávání jedinců s poškozenou DNA a prevence narození postižených dětí = genetická prognóza
- volba pohlaví dítěte bez genetické zátěže
- skríníng novorozenců na fenylketonurii (do 1 měsíce věku)
- vytvoření genových sond na mutace (biočipy)

Fenylketonurie

- vrožená porucha metabolismu kyseliny fenylalaninu
- nelze ji odbourat na tyrosin, ale vznikají jiné produkty, které poškozují CNS
- neléčené onemocnění způsobuje těžké defekty
- výskyt 1: 10 000, **recesivní dědičnost**

Cystická fibróza

- delece nukleotidů na 7. chromozomu
- narušen transport Cl^- a Na^+
- hlen se hromadí v trávicí a dýchací soustavě
- výskyt 1: 2 000, **recesivní dědičnost**
- dožití cca 20 let



Srpkovitá anemie

- Těžká, dědičná forma hemolytické anemie. Erytrocyty pacientů se za určitých podmínek zkroucí do srpkovitého tvaru, ucpávají kapiláry a zvětšují slezinu, která má sníženou funkci
- Onemocnění je **recesivně dědičné**, heterozygoti jsou zdraví, jen výjimečně se mohou objevit obtíže. Heterozygoti jsou odolnější vůči malárii než zdraví jedinci – zde tvoří až 50% populace.

Galaktosemie

- Chybí enzym pro trávení galaktosy = mléčného cukru, který se hromadí v organismu a metabolizuje se na galaktitol, který je pro játra toxický, poškozuje mozek, ledviny a oční čočku
- Výskyt asi 1/60 000, **recesivní dědičnost**

Huntingtonova choroba

- první projevy až ve středním věku
- dědičné neurodegenerativní onemocnění mozku, **dominantní dědičnost**
- projevuje se svalovými záškuby, kroutivými pohyby, abnormálním způsobem chůze a poruchou řeči
- často dochází také k poškození rozumových funkcí, poruchám nálady a chování

Syndaktylie, polydaktylie, brachydaktylie

- SD – srůst prstových článků
- PD – znásobení prstových článků
- BD – krátké a zavalité prsty, malý růst těla, krátké ruce a nohy
- **dominantní dědičnost**

Syndrom kočičího křiku

- ztráta **p** raménka 5. chromozomu
- anomálie hrtanu způsobuje mňoukavý pláč, mongoloidní oči, měsíčkový obličej
- psychomotorická retardace

Edwardsův syndrom

- trisomie 18. chromosomu
- protažená týlní část hlavy, deformace úst, malformace uší, ledvin
- rozštěpy rtů a patra
- vrozené vady srdce
- psychomotorická retardace
- 1 rok přežívá jen 10 % dětí
- četnost 1:7 000